

褐藻のアミノ酸成分に関する科学的研究補健遺

著者	高木 信也
号	59
発行年	1971
URL	http://hdl.handle.net/10097/15427

氏 名（本籍） たか き のぶ や
高 木 信 也

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 5 9 号

学位授与年月日 昭 和 4 7 年 2 月 2 3 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 褐藻のアミノ酸成分に関する化学的研究補遺

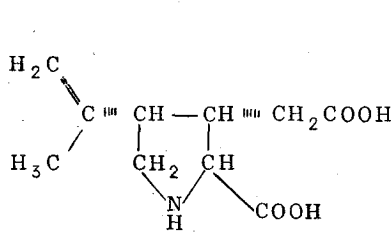
（主 査）

論文審査委員 教授 竹 本 常 松 教授 小 澤 光

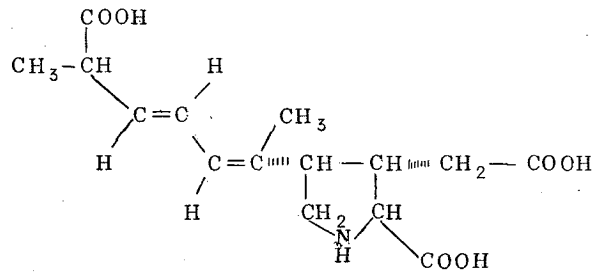
教授 岡 野 定 輔

論文内容要旨

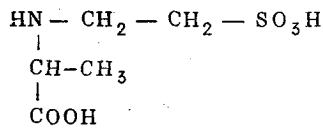
海藻に含まれる特異なアミノ酸として、マクリ *Digenea simplex* の駆虫有効成分 kainic acid およびハナヤナギ *Chondria armata* の駆虫成分 domoic acid が著名であるが、一般にはツノマタ *Chondrus ocellatus* から得た rhodoic acid など taurine 誘導体が数多く認められる。ほかにオキツノリ *Gymnogongrus flabelliformis* から gigartinine など guanylurea 誘導体が発見されている。



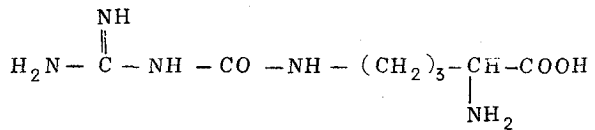
kainic acid



domoic acid

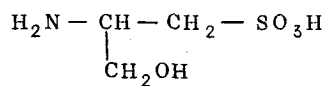


rhodoic acid

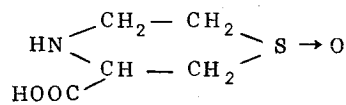


gigartinine

しかし、これらの特異アミノ酸の起原はすべて紅藻に属し、褐藻に由来するものとしては、ヒジキ *Hijikia fusiforme* からの cysteinolic acid、またワカメ *Undaria pinnatifida* からの yunaine (chondrin) など数種に止まる。



cysteinolic acid



yunaine

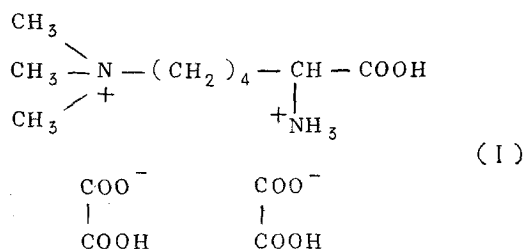
この間にあつて著者は海藻の降圧性成分の解明を目的としてアミノ酸成分の研究に従事し、ミツイシコンブから新塩基性アミノ酸 laminine を、セイヨウハバノリから新中性アミノ酸 petaloline を単離し、褐藻のアミノ酸成分に関して新知見を加え得た

古来、わが国の民間では海藻のある種のものが高血圧症の予防ないし治療に効果的であるとの伝承があり、特にコンブ属がこの目的に広く利用されているようである。亀田はコンブの浸出液がウサギの実験的動脈硬化および高血圧化を抑制し、また本態性高血圧症患者の血圧を明かに降下させることを認めた。著者はまずコンブの降圧性成分の化学的解明を企て、研究材料としてミツイシコンブ *Laminaria angustata* KJELLMAN を選んだが、種々検討の結果、目的成分は水に可溶、有機溶媒には難溶または不溶、イオン交換樹脂に対する挙動からみて塩基あるいは塩基性アミノ酸であると予想した。

コンブの水浸液を Amberlite IR-120 (H^+) のカラムに通し、吸着物をアンモニア水で脱着したのち、脱着液を濃縮、これを緩衝液 (pH 5.7) に溶かし、あらかじめ同一緩衝液で緩衝化した Amberlite IR-120 のカラムに通導、吸着物をはじめ 0.6%, ついで 2% のアンモニア水で脱着し、前者はさらに Amberlite IRA-410 (OH^-) のカラムで処理して分画し、非吸着部からライネツケ塩を経て新塩基性アミノ酸 laminine を mp 122—124° の dioxalate として単離した。

laminine oxalate (I) は $[\alpha]_D^{18} + 10.8^\circ$, 組成 $C_{13}H_{24}O_{10}N_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ に一致し、2分子のシュウ酸を含む。I はニンヒドリンで紫色、nitroprusside とアセトンで赤紫色を呈するので一級アミノ基の存在を示し、また Dragendorff 試薬で橙色を呈するので三級アミノ基あるいは四級アンモニウム基の存在が推定された。I の解離曲線では pK'_1 2.30 ($COOH$) および pK'_2 9.06 (NH_3^+) が認められ、他に三級アミノ基に該当する pK'_a が認められないので、この窒素は四級アンモニウム基であると考えられる。また Van Slyke 法によるアミノ窒素定量により、 α -アミノ基が1個であることが明らかになった。つぎに I を熱分解して発生するガス体を冷エタノール中に捕捉し、trimethylamine を証明し得たことから、他の1個の窒素は trimethyl ammonium 基として存在することが明白になった。残り4個の炭素の配列については、IR スペクトル所見および Kuhn-Roth 法による C-メチル基は検出されないことから、直鎖状の配列が推定された。

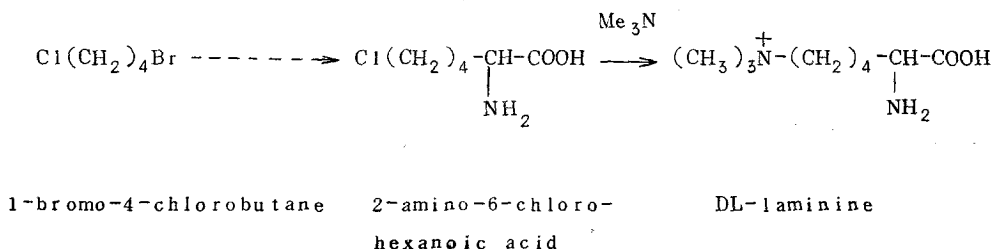
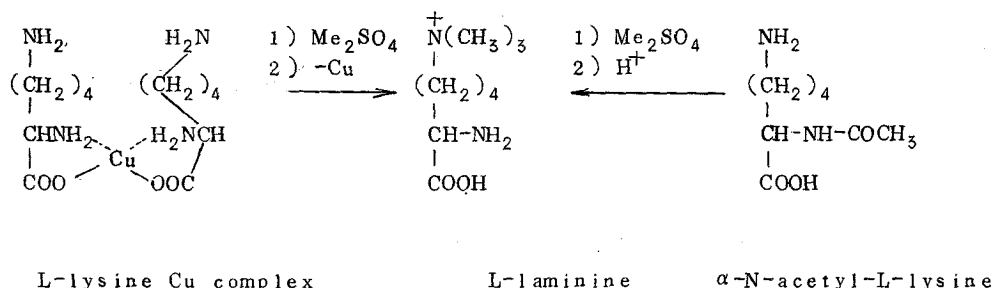
以上の所見に基づき著者は I の構造として (5-amino-5-carboxypentyl) trimethyl ammonium dioxalate すなわち ϵ -N trimethyl lysine dioxalate を考慮するに至つた。



さらに著者はIの推定構造を確認するために、次の合成を試みた。

L-lysineの銅錯塩水溶液にアルカリ存在下、ジメチル硫酸を作用させ、ε位のアミノ基のみをメチル化し、続いてイオン交換樹脂を用いて脱銅、精製したのち、シユウ酸塩としてmp124—126°の無色針状晶を得た。本物質の分析値、IRスペクトル其他は天然の laminine oxalate のそれらと全く一致した。また合成品は $[\alpha]_D^{20} + 10.0^\circ$ (H₂O)を示し、天然品の $[\alpha]_D$ と一致することから laminineのα位の炭素原子の立体配位はL系であることがわかった。さらにα-N-acetyl-L-lysineを同様にメチル化したのち、加水分解して得られる合成品も同様に天然の laminineと全く一致し、Iの推定構造が確認された。

また別途DL-laminineをアセトアミノマロン酸法によつて合成した。すなわち1-bromo-4-chlorobutaneより導いた2-amino-6-chlorohexanoic acidをtrimethylamineと封管中に加熱して laminineのDL体を得、dioxalateとしてmp129—130°の無色針状晶を製した。



その他関連化合物として、(5-amino-1-carboxypentyl)trimethyl ammonium oxalate, $2C_9H_{20}O_2N_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 4H_2O$; L-lysine betaine dipicrate, $C_{24}H_{32}O_{16}N_8$; (4-amino-4-carboxybutyl)trimethyl ammonium dioxalate, $C_{12}H_{22}O_{10}N_2 \cdot H_2O$; および (3-amino-3-carboxypropyl)trimethyl ammonium oxalae, $C_9H_{18}O_6N_2$ などを合成した。

著者はさらにコンブ科 Laminariaceae 海藻における laminine の分布について定性定量的な検討を行なった。はじめにミツイシコンブ中に含まれる遊離アミノ酸についてアミノ酸分析計を用いて検討した。得られたデータによれば、17種のアミノ酸のうち、glutamic acid, aspartic acid, alanine, および proline の含量が高く、他はいずれも少量である。laminine については全アミノ酸中わずかに 0.68% にすぎない。

つぎに塩基性アミノ酸の分離定量の目的で、カルボン酸樹脂 Amberlite IRC-50 カラムによる溶出クロマトグラフィーについて検討を加え、定量の目的をほぼ達し得る条件を決定した。そこで入手し得た19種のコンブ科の海藻について laminine 含量を実測した。その成績によれば、概して laminine はコンブ属 Laminaria の海藻に多く、そのうち特にミツイシコンブに多い。他属ではカジメ *Ecklonia cava* を除いてはいずれも量は少ないか、または確認できなかった。なおカジメ中の laminine は単離して同定確認した。

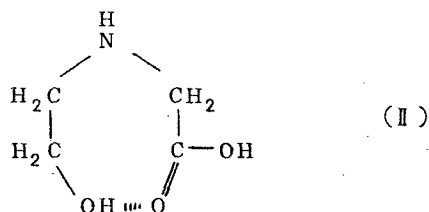
さて上記定量法においては、あらかじめ海藻水浸液について Amberlite IR-120 と Amberlite IRA-410 による前処理を必要とする。この際 laminine はその強塩基性のため、Amberlite IR-120 から完全には溶出されないもので、実施にあたってはその回収率を考慮する必要がある。

進んで著者は他の2~3の褐藻についてそのアミノ酸成分に関して検討を加えた。マツモ *Heterochordaria abittitina* (RUPRECHT) SETCHELL et GARDNER はナガマツモ科に属する褐藻である。本海藻は食用に供するほか、民間では高血圧症の予防ならびに治療に効果的であるといわれている。著者はコンブのアミノ酸成分研究に用いた方法を準用し、またこれに活性アルミナカラムによる液体クロマトグラフィーを併用した。塩基性画分から choline および laminine を単離したほか、中性画分から yunaine その他を単離し、それぞれ標品と比較同定した。酸性アミノ酸画分からは glutamic acid および aspartic acid 以外に無色粉末状物質を分離したが、微量のため結晶化には至らなかった。本物質は汚紙上ニヒドリンで紫色、platinic iodide を褪色するので含硫アミノ酸に属することが考えられた。また本物質を Raney ニッケルと煮沸して脱硫したのち、生成物を PC により検索し、あらたに 2-amino butyric acid と alanine に相当する2個のスポットを検出した。そこで cystathionine の標品と比較した結果、本物質が cystathionine すなわち 2-amino-4-(2-amino-2-carboxyethyl-

thio)butyric acidであると推定されるに至った。

セイヨウハバノリ *Petalonia fascia* (Müller) KUNTZE はカヤモノリ科に属する褐藻である。台湾では本海藻を海帯と称し、水腫などの治療目的に利用するという。著者は本海藻のアミノ酸成分の検索をしたところ、特異なアミノ酸として laminine ならびに pipecolic acid を分離同定したほか、petalonine と名づけた新中性アミノ酸を単離しその構造を解明し得た。

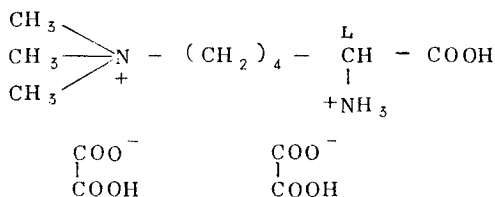
台湾産セイヨウハバノリの水浸液をまずイオン交換樹脂 Amberlite IR-120 で処理し、以下コンブの成分研究において用いた方法に準じて個々のアミノ酸の分離をおこなった。中性アミノ酸画分から得られた未知アミノ酸画分を精製するため、少量の $n\text{-BuOH-AcOH-H}_2\text{O}$ (60:15:25) に溶かし、シリカゲルカラムに通導し同溶媒で展開分画した。未知アミノ酸画分を合して減圧濃縮、得た粗結晶を含水エタノールより再結晶して未知アミノ酸(Ⅱ)を単離した。mp 182–184° (decomp), 組成 $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$ 。Ⅱは沱紙上ニンヒドリンと加熱すると帯紫褐色を呈するが呈色強度は弱い。またイミノ基の反応を呈し、アミノ基のそれは陰性である。つぎに解離曲線および IR スペクトル所見では水酸基の存在を示唆する。さらに NMR スペクトルにおいて morpholine のそれとの比較から下記の構造が推定されるに至った。



つぎにⅡ式の確証のためその合成を試みた。すなわちモノクロル酢酸をエタノールに溶かし、これを過剰のエタノールアミン中に加え加熱反応せしめて反応生成体を得た。これを天然品と比較同定して上の構造を確証し得た。すなわち petalonine は $\text{N-(2-hydroxyethyl)-glycine}$ に一致する。そのほか petalonine の誘導体の若干を調製した。

審査結果の要旨

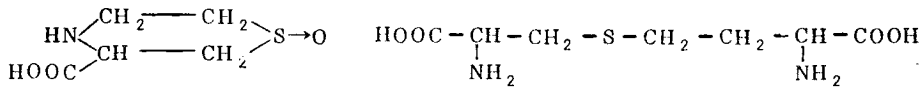
コンブの降圧性成分を化学的に解明する目的で、そのアミノ酸成分を検索し、laminine と名付けた一新塩基性アミノ酸の存在を認め、これをシュウ酸塩として単離し、その化学構造を分析的および合成的に (5-amino-5-carboxy-pentyl) trimethyl ammonium dioxalate すなわち ϵ -trimethyllysine dioxalate と解明した。



Laminine dioxalate

また、各種コンブにおける laminine 含量をしらべ、効果的といわれるミツイシコンブに laminine 含量の高い事実を認めた。

さらに、同じく降圧作用ありといわれているマツモの成分を検索し、laminine のほかに yunaine, cystathionine などを分離証明した。

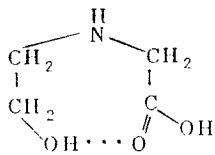


Yuna ine

Cystathionine

Laminine の薬効に関してはなお検討の余地は残されているが、この種のアミノ酸の発見は最初で、その後高等植物の *Reseda luteola* の種子から laminine が、また珪藻類の *Navicula pelliculosa* から δ -hydroxylaminine が分離されている。

一方、台湾で海帯と呼ばれ、水腫などの治療目的に供されているセイヨウハバノリの成分として petalonine と名付けた一新中性アミノ酸を分離し、その化学構造を N-(2-hydroxyethyl)-glycine と推定し、合成して確証した。



Petalonine

以上の研究成果は、褐藻のアミノ酸成分の研究において興味ある新知見を加えたものであり、学位論文として価値あるものと認める。